

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje u estalosti i karakteristika promena na o ima kod bolesnika sa plu nom sarkoidozom”

kandidata mr dr Aleksandre Radosavljevi , zaposlene u Klinici za o ne bolesti Klini kog centra Srbije, u Beogradu, kao lekar specijalista oftalmologije, subspecijalista iz oblasti uveitisa. Mentor je doc. dr Vesna Jakši , komentor prof. dr Violeta Vu ini Mihailovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milenko Stojkovi , vanredni profesor, Klinike za o ne bolesti KCS, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof dr Dragana Jovanovi , redovni profesor, Klinike za pulmologiju KCS, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragana Kova evi Pavi evi , profesor u penziji, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Aleksandre Radosavljević napisana je na 114 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 grafikona, 10 tabela i 12 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena imena korišćena u tekstu.

U **uvodu** je data definicija sarkoidoze, opisani epidemiologija i demografske karakteristike, kao i raznovrsnost kliničkih manifestacija u okviru sarkoidoze u različitim etničkim grupama širom sveta, kao i razlike između polova. Naglašeno je da sarkoidoza kao multisistemsko granulomatozno inflamatorno oboljenje ima. Prikazani su potencijalni etiološki faktori. Istaknut je značaj genetske predispozicije, posebno HLA-DR lokusa na nastanak oboljenja. Osim toga, naglašen je značaj faktora sredine prvenstveno infektivnih agenasa, drugih antigena sredine i autoantigena u nastanku oboljenja i prikazana su aktuelna saznanja o pretpostavljenim patogenetskim mehanizmima u nastanku bolesti koji uključuju poremećaj odnosa CD4 i CD8 T limfocita u zahvaćenim organima, kao i osnovni citokini uključeni u zapaljenski proces. Sistematično su, prema učestalosti, opisane kliničke manifestacije sarkoidoze na plućima i ostalim sistemima organa. Osim toga navedeni su savremeni laboratorijski i patohistološki ispitivanja, koji uključuju laboratoriska, klinička i patohistološka ispitivanja. Opisani su modaliteti lečenja sarkoidoze pluća, kao i prognoza i ishod bolesti.

Sveobuhvatno su opisane kliničke manifestacije sarkoidoze na oku i adneksima oka sa prikazanim ilustracijama slučajeva obrađena u disertaciji. Posebno je obrađena pažnja na sarkoidni uveitis i njegove kliničke manifestacije. Osim toga, opisane su i neurooftalmološke manifestacije sarkoidoze. Opisane su dijagnostičke procedure i data detaljna diferencijalna dijagnostika ovog kompleksnog oboljenja. Detaljno su opisane potencijalne komplikacije na oku sa posebnim osvrtom na one koje mogu dovesti do gubitka vidne funkcije. Opisani su

savremeni terapijski modaliteti u le enju sarkoidoze oka, koji uklju uju medikamentne i hirurške metode.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju u estalosti i tipa o nih promena kod pacijenata sa plu nom sarkoidozom, kao i ispitivanju povezanost demografskih karakteristika, kao što su starost i pol, sa o nim i plu nim manifestacijama bolesti. Osim toga, ispitivano je postojanje povezanosti izme u klini kih karakteristika plu ne bolesti (dužine trajanja, klini kog toka i stepena progresije prema radiografskom nalazu) i o nih manifestacija, kao i povezanosti nivoa angiotenzin-konvertuju eg enzima u serumu i o nih manifestacija sarkoidoze. Posebno je analizirano postojanje udruženosti sistemskih promena i promena na o ima kod pacijenata sa neurosarkoidozom u odnosu na pacijente bez zahvatanja centralnog nervnog sistema. Ispitana je u estalost komplikacija o ne sarkoidoze i njihov uticaj na vidnu oštrinu, kao i modaliteti le enja pacijenata sa sarkoidozom oka.

S obzirom na to da u estalost i klini ke karakteristike sarkoidoze oka nisu nikada ispitivane u Srbiji, sprovedeno je istraživanje u referentnoj ustanovi za sarkoidozu, kako bi se analizirala u estalost sarkoidoze oka, povezanost sa sistemskim promenama u sklopu sarkoidoze i na ini le enja.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je grupu ispitanika inila bolni ka serija svih konsektivnih pacijenata le enih u trogodišnjem periodu (2012-2014. godine) na Odeljenju za oboljenja plu nog intersticijuma, sarkoidozu i druge granulomatoze, Klinike za pulmologiju, Klini kog centra Srbije (KCS), pregledanih na Odeljenju za uveitise, Klinike za o ne bolesti, KCS. Instrumente merenja inili su upitnici sa demografskim podacima (starost, pol, mesto boravka, zanimanje, bra no stanje), podacima o bolesti (dužina trajanja, zahvat anje pojedinih organa sarkoidozom, druge bolesti, prethodno le enje, potencijalne komplikacije) i porodi na anamneza. Osim toga svi navedeni podaci proveravani su iz medicinske dokumentacije (istorije bolesti).

Svim bolesnicima ura en je kompletan oftalmološki pregled koji je uklju ivao: odre ivanje vidne oštine, merenje intraokularnog pritiska aplanacionom tonometrijom, pregled prednjeg i zadnjeg segmenta oka, merednje produkcije suza pomo u Schirmerovog testa, odre ivanje kvaliteta suznog filma na osnovu vremena prekida suznog filma i bojenja površine oka bojom Rose bengal. U odabranim slu ajevima, tj. ako su postojale indikacije ra ena je biopsija promena sa kože, konjunktive, suzne žlezde ili orbite i patohistološki pregled dobijenog materijala. Osim toga, u slu aju postojanja promena na o nom dnu ra ene su dopunske dijagnosti ke procedure kao što su fundus fotografija, fluoresceinska angiografija i opti ka koherentna tomografija. Dijagnoza intraokularne sarkoidoze postavljena je prema kriterijumima internacionalne studijske grupe za sarkoidozu oka (International Workshop on Ocular Sarcoidosis, IWOS).

Statisti ke metode su obuhvatale metode deskriptivne statistike i metode analiti ke statistike (za procenu zna ajnosti razlike i za procenu zna ajnosti povezanosti), su adekvatno odabrane i primenjene.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni (tabelarno i grafi ki) svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 238 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da u ispitivanoj grupi pacijenata sa sarkoidozom plu a dominirale su osobe ženskog pola (76,1%) i da je prose na životna dob u vreme postavljanja dijagnoze bila je $45,7 \pm 10,6$ godina, pri emu su žene bile zna ajno starije od muškaraca ($p=0,023$). Prose no trajanje sarkoidoze bilo je $5,5 \pm 7,4$ godina. Ve ina pacijenata su imali I i II

stadijum plućne bolesti (65% i 31%, respektivno) i akutni po etak pra en hroni nim tokom (51%).

Sarkoidoza oka je bila prva po učestalosti ekstrapulmonalna manifestacija sarkoidoze i utvrđena je kod 32 pacijenta (36.4%), a uključivala je promene na koži kapaka (2.3%), orbitalne lezije (2.3%), suvo oko (31,8%), konjunktivalne lezije (7.9%), skleritis (1,1%), uveitis (25%) i to: prednji (2.3%), intermedijalni (1.1%), zadnji (15.9%) i panuveitis (5.7%), i neurooftalmološke manifestacije (9.1%). Oftalmološki simptomi su postojali kod 65,9% pacijenata. Postojala je pozitivna korelacija između pojave oftalmoloških simptoma i starosne dobi pacijenta ($p= 0,049$), dužine trajanja sarkoidoze ($p= 0,011$), prisustvu neurosarkoidoze ($p= 0,000$) i reumatoloških oboljenja ($p= 0,049$). Osobe ženskog pola su češće imale oftalmološke simptome ($p= 0,002$). Prosečna vidna oštrina na zahvaćenom oku bila je $0,85 \pm 0,25$. Kod 20,4% pacijenata se žalilo na sniženje vidne oštrine. Osobe muškog pola su češće bile u grupi legalno slepih i slabovidih osoba ($p= 0,019$).

Suvo oko je češće bilo prisutno kod pacijenata starijih od 40 godina ($p= 0,027$). Nije bilo razlike u pojavi bilo koje od formi uveitisa, promena na vidnom živcu ili komplikacija sarkoidoze oka u odnosu na starosnu dob pacijenata. Nije bilo razlike u pojavi bilo koje od formi uveitisa, promena na vidnom živcu ili komplikacija sarkoidoze oka u odnosu na klinički tok i stadijum sarkoidoze pluća. U odnosu na dužinu trajanja sarkoidoze pluća, osobe sa dužim trajanjem bolesti su češće imale prednji uveitis ($p= 0,012$), zadnji uveitis ($p= 0,004$) i panuveitis ($p= 0,001$). Postojala je pozitivna korelacija između prisustva vitrealnih zamunjenja i vaskulitisa retine ($p= 0,022$), kao i prisustva vitrealnih zamunjenja i broja recidiva sarkoidoze pluća ($p= 0,008$). Interesantno je da je utvrđena pozitivna korelacija između prisustva vaskulitisa retine i sarkoidoze srca ($p= 0,022$). Postojala je pozitivna korelacija između prisustva granuloma horoidee i sarkoidoze perifernih limfnih žlezda ($p= 0,033$).

Pacijenti sa neurosarkoidozom su češće imali ptozu ($p= 0,004$). Postojala je pozitivna korelacija između prisustva sarkoidoze orbite i neurosarkoidoze ($p= 0,011$). Nije bilo razlike u pojavi bilo koje od formi uveitisa, promena na vidnom živcu i komplikacijama sarkoidoze oka kod pacijenata sa neurosarkoidozom u poređenju sa pacijentima bez zahvatanja centralnog nervnog sistema.

Komplikacije sarkoidoze oka su inile komplikovana katarakta (20,4%), glaukom (5,7%), cistoidni edem makule (3,4%), nastanak epiretinalnih membrana (4,5%), atrofija retine zadnjeg pola (2,2%) i horoidalna neovaskularizacija (1,1%). Binokularna slabovidost uzrokovano sarkoidozom oka utvrđena je kod 1 pacijenta (1,1%), usled postojanja komplikacija zadnjeg uveitisa.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ispitivanoj populaciji pacijenata, osobe ženskog pola su bile značajno više zastupljene (76%) i značajno starije u momentu postavljanja dijagnoze sarkoidoze pluća u odnosu na osobe muškog pola. Ovakva demografska raspodela uočena je i u epidemiološkim studijama iz Evrope (Febvay et al. 2015; Rahmi et al. 2012; Hillerdal et al. 1984; Karakatsani et al. 2009), SAD (Baughman et al. 2001; Birnbaum et al. 2014; Evans et al. 2007), Indije (Babu et al. 2010; Khanna et al. 2007), Japana (Morimoto et al. 2008) i Australije (Gillman et al. 2007), a izuzetak je studija Gupte i saradnika iz istočne Indije (2002). U našoj studiji, osim u pojavi sarkoidoze kože i jetre, a veća učestalost sarkoidoze kože kod osoba ženskog pola uočena je u studijama iz SAD (Baughman et al. 2001; Birnbaum et al. 2014; Judson et al. 2012; Grunewald et al. 2007). Pacijenti su pripadali grupi osoba mlađe do srednje životne dobi, a 65.9% pacijenata je bilo mlađe od 50 godina života u momentu prve manifestacije bolesti. Slična prosečna životna dob pacijenata sa sarkoidozom uočena je i u studijama iz Velike Britanije (Gribbin et al. 2006), SAD (Ungprasert et al. 2016) i internacionalnoj studiji Siltzbacha i saradnika (1974). U našoj studiji, postojala je korelacija između starosti u momentu dijagnostikovanja sarkoidoze pluća i radiološkog stadijuma bolesti, kliničkog toka, prisustva kožnih i reumatoloških promena.

U ispitivanoj grupi najviše su bili zastupljeni po etni radiološki stadijumi sarkoidoze pluća (I i II stadijum, kod 64,8% i 30,7% pacijenata respektivno) i nije bilo povezanosti između radiološkog stadijuma i bilo koje od oftalmoloških manifestacija sarkoidoze. Ovi nalazi su u saglasnosti sa kliničkim studijama sarkoidoze oka koje su sprovedene u Nemačkoj (Heiligenhaus et al. 2011), SAD (Evans et al. 2007) i Turskoj (Atmaca et al. 2009), u kojima

nije bilo povezanosti između u radiološkog stadijuma sarkoidoze pluća i o njih manifestacija sarkoidoze. Izuzetak je studija Sungura i saradnika iz Turske (2013) koji su kod pacijenata sa uvećanjem uo ili višu incidencu uznapredovalih stadijuma sarkoidoze pluća

este ekstrapulmonalne manifestacije sarkoidoze u ispitivanoj grupi pacijenata bile su: sarkoidoza oka (36,4%), kože (28,4%) i neurosarkoidoza (26,1%), dok je sarkoidoza perifernih limfnih čvorova (5,7%), srca (4,5%), jetre (4,5%), slezine (2,3%), kosti (1,1%) i tiroidne žlezde (1,1%) bila ređe zastupljena. Uestalost pojave sarkoidoze oka i kože je u saglasnosti sa evropskim kliničkim studijama, dok je pojava sarkoidoze srca, jetre i slezine bila nešto niža nego što je registrovano od strane drugih autora (Jones et al. 2010; Sivaprasad et al. 2007). Uestalost neurosarkoidoze je bila viša nego u drugim kliničkim studijama, koje su neurosarkoidozu dijagnostikovale kod 5,1% - 9% pacijenata (Stern et al. 1985; Judson et al. 2012). Ovakav nalaz je autor objasnio većim hospitalizacijama pacijenata sa neurosarkoidozom koji su imali nepovoljniji tok osnovne bolesti.

U ispitivanoj populaciji oftalmološki simptomi su bili prisutni kod 65,9% pacijenata, a 20,4% pacijenata se žalilo na smanjenje vidne oštrine, dok je osećaj grebanja i stranog tela postojao kod 19,3%. Slično, autori iz SAD (Evans et al. 2007) su prikazali da je čak 79,0% pacijenata sa sarkoidozom imalo neki od oftalmoloških simptoma, a od kojih su najčešći bili simptomi vezani sa suvo oko (28,4%), a potom zamagljen vid (25,9%). Babu i saradnici (2010) su utvrdili da je čak 76,5% pacijenata sa sarkoidozom imalo neke smetnje u vidu. U studiji Pefkianaki i saradnika u Grčkoj (2011), 88% pacijenata je imalo simptome, a najčešći je bio osećaj stranog tela kod 30%.

Oko i njegova adneksa su bili drugo po uestalosti mesto prisustva sarkoidnih promena nakon pluća, a oftalmološke manifestacije sarkoidoze bile su prisutne kod 32 (36,4%) pacijenta. Na trećem mestu po uestalosti pojave bile su kožne promene kod 25 (28,4%) pacijenta. Ovi nalazi su u saglasnosti sa nalazima drugih autora iz Evrope (Febvay et al. 2015; Atmaca et al. 2009; Heiligenhaus et al. 2011), SAD (Baughman et al. 2001), Japana (Morimoto et al. 2008) i Australije (Gillman et al. 2007), gde je uestalost pojave oftalmoloških promena bila na drugom ili trećem mestu nakon plućnih promena. U do sada najbrojnijoj studiji sprovedenoj u Nemačkoj (Heiligenhaus et al. 2011) u koju je bilo

uključeno 1800 pacijenata sa sarkoidozom pluća, a one promene su takođe bile druga po učestalosti manifestacija sarkoidoze.

Keratoconjunctivitis sicca je potvrđen kod 31,8% pacijenata. Suvo oko je česta manifestacija u sklopu sarkoidoze i učestalost varira od 14%-15% u studijama iz SAD (Evans et al. 2007; Jabs et al. 1986) i Indije (Babu et al. 2010) do 41,7% u Velikoj Britaniji (Pitts Crick et al. 1961) i 42,3% u Turskoj (Sivakumar et al. 1998). Promene u orbiti i na adneksima oka su bile prisutne kod ukupno 12,5% pacijenata. Promene u orbiti i na adneksima oka su u drugim studijama registrovane u rasponu od 4,2% u Indiji (Babu et al. 2010; Khanna et al. 2007), 6% u Japanu (Morimoto et al. 2008), do 22,3% u Turskoj (Atmaca et al. 2009), 23,7% u SAD (Obenauf et al. 1978) i 26,0% u Finskoj (Karma et al. 1988). Konjunktivalne promene su u ispitivanoj grupi pacijenata registrovane kod 21,9% pacijenata sa sarkoidozom oka. Najveća učestalost konjunktivalnih promena registrovana je u Velikoj Britaniji (Pitts Crick et al. 1961) kod 31% pacijenata, dok je u Turskoj (Atmaca et al. 2009) kod 16,7% pacijenata, a u Indiji (Babu et al. 2010) kod 6,25% pacijenata.

Uveitis je bio prisutan kod 25% pacijenata i uključivao je izolovani prednji uveitis kod 2 pacijenata (2.3%), izolovani intermedijalni uveitis kod 1 pacijenata (1.1%), zadnji uveitis kod 14 pacijenata (15.9%) i panuveitis kod 5 pacijenata (5.7%). Slično ovim nalazima, visoka zastupljenost lezija na zadnjem segmentu oka je prikazana u studijama u Francuskoj (Febvay et al. 2015; Rahmi et al. 2012), kod osoba bele rase u SAD (Birnbbaum et al. 2011), u Indiji (Babu et al. 2010), Saudijskoj Arabiji (Shoughi et al. 2015) i Kini (Chung et al. 2007). Komplikacije sarkoidoze oka u ispitivanoj grupi pacijenata su bile niže nego u evropskim studijama (Lobo et al. 2003; Febvay et al. 2015).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

- (1) Radosavljevic A, Jaksic V, Pezo L, Kovacevic Pavicevic D, Ilic A, Vucinic Mihailovic V. Clinical features of ocular sarcoidosis in patients with biopsy-proven pulmonary sarcoidosis in Serbia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 00(00):1-5. [Epub ahead of print] ISSN: 0927-3948 print / 1744-5078 online; DOI: 10.3109/09273948.2016.1167224

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje uestalosti i karakteristika promena na oima kod bolesnika sa plunom sarkoidozom” dr Aleksandre Radosavljevi predstavja originalni naučni doprinos u razumevanju kliničkih manifestacija u sklopu sarkoidoze oka u populaciji stanovnika u Srbiji.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajućii zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Aleksandre Radosavljevi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.05.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milenko Stojković

Prof. dr Dragana Jovanović

Prof. dr Dragana Kovačević -Pavićević

Mentor:

Doc. dr Vesna Jakšić

Komentor:

Prof. Violeta Mihailović Vučinić
